·论著·

间歇性低氧训练对预防急性低氧损伤的有效性和安全性研究

黄丹[1]，张琪涵[2]，宋歌[3]，王晴[2]，李瑀[1]，吉训明[4*]，王媛[2*]

【摘要】 背景 急进高原会引起急性低氧损伤，出现不同程度的临床症状，有些可能发展成急性重症高原反应，然而目前防治方法有限，缺乏安全有效的预防及减轻其严重程度的方法。目的 通过模拟4 400米海拔低氧环境，探讨间歇性低氧训练（IH）预防急性低氧损伤的有效性和安全性。方法 于2022-08-01—2022-10-31在北京小汤山医院采用公开募集的方式招募受试者40例为研究对象，将受试者随机分为2组：IH组（试验组，n=20）和假训练组（对照组，n=20）。IH组接受10 min低氧（氧浓度13 %，模拟海拔3 800 m）、5 min 21 %氧浓度的常氧，总持续时间为55 min的IH暴露干预，2次/d，连续干预5 d，对照组接受同时长的常压常氧干预。IH干预训练结束后的第1天，受试者进入模拟高原低氧环境6 h，设置氧浓度为12 %（相当于海拔4 400 m）。采用路易斯湖评分（LLS）评估受试者急性高原病（AMS）的严重程度。收集受试者基线、急性高原低氧环境模拟前、急性高原低氧环境模拟6 h后采集受试者组织氧饱和度〔外周血氧饱和度（SpO_2）、脑组织氧饱和度（ScO_2）〕和颅内压（ICP）。结果 急性高原低氧环境模拟6 h后，试验组AMS发生率及LLS明显低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。急性高原低氧环境模拟6 h后试验组SpO_2明显高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。组内比较结果显示，两组受试者在急性高原低氧环境模拟6 h后的SpO_2及ScO_2均较基线及急性高原低氧环境模拟前明显下降（P<0.05），试验组的急性高原低氧环境模拟6 h后较基线前SpO_2下降幅度明显小于对照组（9.30 ± 4.31 vs. 13.10 ± 6.66，P=0.039）。对照组急性高原低氧环境模拟6 h后ICP较急性高原低氧环境模拟前明显升高（P<0.05）。结论 IH训练可以提高机体的耐缺氧能力，有效降低急性高原反应发生率及严重程度，并减少由于急性低氧暴露引起的ICP增高。

【关键词】 高原病；急性高原病；低氧血症；间歇性低氧训练；有效性和安全性

【中图分类号】 R 594.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0164

【引用本文】 黄丹，张琪涵，宋歌，等.间歇性低氧训练对预防急性低氧损伤的有效性和安全性研究［J］.中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0164.［www.chinagp.net］

HUANG D，ZHANG Q H，SONG G，et al. Efficacy and safety of intermittent hypoxic training in the prevention of acute hypoxic injury［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Efficacy and Safety of Intermittent Hypoxic Training in the Prevention of Acute Hypoxic Injury

HUANG Dan[1]，ZHANG Qihan[2]，SONG Ge[3]，WANG Qing[2]，LI Yu[1]，JI Xunming[4]，WANG Yuan[2*]*

1.Development Coordination Office，Beijing Xiaotangshan Hospital，Beijing 102211，China

2.Department of Neurology，Xuanwu Hospital，Capital Medical University，Beijing 100053，China

3.Department of Physical Therapy，Beijing Xiaotangshan Hospital，Beijing 102211，China

4.Department of Neurosurgery，Xuanwu Hospital，Capital Medical University，Beijing 100053，China

[*]Corresponding authors：JI Xuming，Chief physician/Doctoral supervisor；E-mail：jixm@ccmu.edu.cn

WANG Yuan，Attending physician；E-mail：wilma0106@163.com

【Abstract】 **Background** Acute hypoxic injury caused by acute altitude exposure is manifested by different degrees of clinical symptoms，some of which may develop into acute mountain sickness（AMS）. However，the current prevention and treatment methods are limited and there is a lack of safe and effective methods to prevent and reduce the severity. **Objective** To investigate the efficacy and safety of intermittent hypoxic（IH） training in preventing acute hypoxic injury by simulating hypoxic environment at an altitude of 4 400 meters. **Methods** A total of 40 subjects were recruited by public recruitment in Beijing

基金项目：国家重点研发计划（2022YFC3501005）

1.102211 北京市，北京小汤山医院发展协调办公室 2.100052 北京市，首都医科大学宣武医院神经内科 3.102211 北京市，北京小汤山医院物理治疗科 4.100053 北京市，首都医科大学宣武医院神经外科

[*]通信作者：吉训明，主任医师/博士生导师；E-mail：jixm@ccmu.edu.cn 王媛，主治医师；E-mail：wilma0106@163.com

本文数字出版日期：2023-05-18

Xiaotangshan Hospital from 2022-08-01 to 2022-10-31 and randomly divided into the IH group (experimental group, n=20) and sham training group (control group, n=20). The IH group received the IH exposure intervention with the total duration of 55 min twice a day for 5 d, including 10 min of low oxygen (oxygen concentration of 13%, simulated altitude of 3 800 m), 5 min of normoxia (oxygen concentration of 21%). The control group received the simultaneous long normoxia intervention. On the first day after the IH intervention training, the subjects entered into the simulated high-altitude hypoxia environment for 6 hours, and the oxygen concentration was set at 12% (equivalent to the altitude of 4 400 m). The Lake Louise Scale (LLS) was used to assess the severity of acute mountain sickness (AMS). Tissue oxygen saturation [peripheral oxygen saturation (SpO_2), cerebral oxygen saturation (ScO_2)] and intracranial pressure (ICP) were collected at baseline, before and 6h after the simulated high-altitude hypoxia environment. **Results** After 6 h of acute high-altitude hypoxia environment simulation, the incidence of AMS and LLS in the experimental group were significantly lower than those in the control group (P<0.05), SpO_2 in the experimental group was significantly higher than that in the control group (P<0.05). The results of intra-group comparison showed that SpO_2 and ScO_2 of subjects in both groups decreased significantly after 6 h of acute high-altitude hypoxia environment simulation compared with baseline and before acute high-altitude hypoxia environment simulation (P<0.05), the decrease level of SpO_2 after 6 h of acute high-altitude hypoxia environment simulation compared to baseline in the experimental group was lower than the control group (9.30 ± 4.31 vs. 13.10 ± 6.66, P=0.039). The ICPwas significantly increased after 6 h of acute high-altitude hypoxia environment simulation compared with before acute high-altitude hypoxia environment simulation (P<0.05) in the control group, and the ICP was significantly decreased before and after 6 h of acute high-altitude hypoxia environment simulation compared with baseline in the experimental group (P<0.05). **Conclusion** IH training can improve the to hypoxia tolerance of body, effectively reduce the incidence and severity of AMS and prevent the elevation of ICP caused by acute hypoxia exposure.

【**Key words**】 Altitude sickness; Acute high altitude sickness; Anoxemia; Intermittent hypoxic training; Effectiveness and safety

现在越来越多平原居住者因旅游、工作等原因进入高原地区，高原地区气压及氧含量较平原地区明显下降，会引发一系列的生理反应[1]。急进高原时对高原环境适应能力不足引起的一系列急性低氧应激反应，称为急性高原病（AMS）[2]。AMS 多发生于非习服人群快速进入海拔 2 500 m 以上地区后，可表现为不同程度的头痛、恶心、嗜睡、头晕、眩晕、疲劳、虚弱和失眠等，严重者可能发展为高原肺水肿（HAPE）、高原脑水肿（HACE）等，其发生风险取决于个体易感性、海拔高度及登高速度等[3]。非习服者在 2 500~3 000 m 海拔的 AMS 发病率为 10%~20%，在 4 500~5 000 m 海拔可达 50%~85%[4]。AMS 发病急且进展快，危及进入高原地区人员身体健康，同时直接影响工作及生活质量[5]。目前用于 AMS 预防和治疗的药物种类较多，主要包括口服乙酰唑胺、地塞米松等[2，6-7]。但有研究表明，急进高原时，乙酰唑胺对 AMS 的预防作用有限[8]；地塞米松也因其不良反应较大而应用受限。

间歇性低氧（IH）训练是指在常氧状态下间歇性接受低氧暴露训练，造成体内适度缺氧，导致一系列有利于提高有氧代谢能力的抗缺氧生理、生化适应，提高机体的代谢能力。既往研究发现，短期的 IH 可增加低氧化学敏感性、减少长期缺氧引起的炎症反应及血脂异常等[9-10]。越来越多的证据表明，短期的 IH 可用于改善脊髓损伤患者的运动功能、提高运动员运动耐力等[11-12]。因此，本研究采用随机照双盲的方法，通过模拟高海拔低氧环境，探讨 IH 对急性低氧损伤的保护作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 于 2022-08-01—2022-10-31 在北京小汤山医院采用公开募集的方式招募受试者 40 例为研究对象，将受试者随机分为 2 组：IH 组（试验组，n=20）和假训练组（对照组，n=20）。纳入标准：（1）年龄 18~45 周岁；（2）安静状态下外周血氧饱和度（SpO_2）≥ 90%，脑组织氧饱和度（ScO_2）58%~82%，心率 60~100 次 /min，血压 90~139/60~89 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），呼吸频率 16~20 次 /min；（3）常年居住平原地区，近 6 个月未曾到过海拔 >1 500 m 地区。排除标准：（1）处于经期、妊娠或哺乳期女性；（2）既往存在神经系统、心血管系统、呼吸系统疾病等，如脑血管疾病、高血压、冠心病、睡眠呼吸暂停综合征等；（3）既往胸闷、胸痛病史；（4）存在明显出凝血机制和 / 或肝肾功能异常；（5）既往药物或酒精滥用史；（6）既往 4 周内参加过其他药物或医疗器械临床试验；（7）存在研究者认为不适宜试验的情况。本研究获得北京小汤山医院伦理委员会批准（［2022］伦审第 77 号），受试者均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 IH 干预 本研究通过面罩式低氧设备实现受试者的 IH 暴露。常压环境下，该设备将环境空气与氮气

混合以获得所需的吸入氧分压（FiO_2），受试者通过面罩式呼吸器吸入氧气浓度降低的气体，达到模拟低氧环境的效果。在恢复期，受试者摘下面罩呼吸环境空气（正常氧）。在 IH 干预期间，受试者仰卧在床上休息，并在安静的环境中保持清醒，如出现头晕、头痛和心悸等明显的低氧相关不适症状，可摘下面罩。IH 方案包括 10 min 低氧（氧浓度 13 %，模拟海拔 3 800 m）、5 min 21 % 氧浓度的常氧，总持续时间为 55 min。试验组接受 IH 干预 2 次 /d，对照组接受同时长的常压常氧干预，连续干预 5 d。间歇性低氧训练 / 假训练的氧浓度设置由经过培训的专业人员负责并完成。两组受试者均不知道自己接受哪种训练，采集和评估受试者信息的的研究人员对受试者的训练情况不知情。

1.2.2 急性高原低氧环境模拟及临床症状评估 北京小汤山医院配备常压低氧舱，可通过设定氧浓度模拟海拔高度。IH 干预训练结束后的第 1 天，受试者进入模拟高原低氧环境 6 h，设置氧浓度为 12 %（相当于海拔 4 400 m）。采用路易斯湖评分（LLS）评估受试者 AMS 的严重程度。LLS 评估内容包括头痛、头晕、疲劳、消化道不适症状 4 个条目，每个条目按照无、轻、中、重划分为 0~3 分，共计 12 分，总分≥ 3 分且有头痛症状者被认为存在 AMS[13-14]。

1.2.3 资料收集 采集受试者一般资料（年龄、身高、体质量、血压、心率、呼吸），并计算 BMI。分别收集基线、急性高原低氧环境模拟前、急性高原低氧环境模拟 6 h 后采集受试者组织氧饱和度（SpO_2、ScO_2）和颅内压（ICP）。

1.2.4 研究终止指标 受试者出现以下情况时研究终止：（1）血氧饱和度 <70% 基础值，持续 10 s；（2）心率 >140 次 /min，持续 10 s；（3）血压 ≥ 180/100 mmHg；（4）呼吸频率 >30 次 /min；（5）心肌缺血的心电图表现伴胸痛、胸闷等临床症状;（6)恶性心律失常;（7）其他无法耐受的不适，如气短、头晕、头痛等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，组内干预前、后各指标比较采用采用配对 t 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较 40 例受试者均完成研究，两组受试者年龄、BMI、收缩压、舒张压、心率比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 两组受试者 AMS 发生率及严重程度比较 急性高原低氧环境模拟 6 h 后，试验组 AMS 发生率及 LLS 明显低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 2。

表 1 两组受试者一般资料比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	例数	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）	心率（次 /min）
对照组	20	36.1 ± 6.0	23.8 ± 3.5	126 ± 12	83 ± 10	79.0 ± 9.8
试验组	20	36.1 ± 6.2	24.5 ± 3.2	121 ± 10	81 ± 9	86.3 ± 9.6
t 值		<0.001	0.637	1.495	0.666	1.969
P 值		>0.999	0.528	0.143	0.509	0.064

注：1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 两组受试者 AMS 发生率及 LLS 比较

Table 2 Comparison of AMS incidence and LLS between the two groups

组别	例数	AMS 发生率〔n（%）〕	LLS 总分
对照组	20	10（50）	2.30 ± 1.89
试验组	20	2（10）	1.30 ± 0.98
χ^2（t）值		7.619	2.097[a]
P 值		0.006	0.045

注：[a] 表示 t 值。

2.3 两组受试者组织氧饱和度和颅内压比较 基线、急性高原低氧环境模拟前两组受试者 SpO_2、ScO_2、ICP 比较，差异无统计学意义（P>0.05），急性高原低氧环境模拟 6 h 后两组受试者 ScO_2、ICP 比较，差异无统计学意义（P>0.05），试验组 SpO_2 明显高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。

组内比较结果显示，两组受试者在急性高原低氧环境模拟 6 h 后的 SpO_2 及 ScO_2 均较基线及急性高原低氧环境模拟前明显下降（P<0.05），试验组的急性高原低氧环境模拟 6 h 后较基线前 SpO_2 下降幅度明显小于对照组（9.30 ± 4.31 对 13.10 ± 6.66，P=0.039）。对照组急性高原低氧环境模拟 6 h 后 ICP 较急性高原低氧环境模拟前明显升高（P<0.05），见表 3。

3 讨论

IH 是指周期性的接受常氧 – 低氧交替暴露。根据缺氧刺激的程度、缺氧循环时间及频率的不同，IH 可对人体产生有益或不利影响[11]。长期慢性 IH 可能造成高血压、脑血管和 / 或冠状动脉疾病，导致发育迟缓、认知障碍以及由于持续缺氧发作的累积效应导致的神经系统退化[15]。但短期（5~10 min/ 次）、低频次（3~15 次 /d）、轻中度低氧（氧浓度 9~16%）的 IH 可通过激活低氧信号通路、抗氧化应激、减轻炎性损伤等，增加对低氧损伤的抵抗能力，发挥保护作用[16]。作为一种有前景的训练方法，IH 训练可用于提高机体适应潜能，改善运动员的运动耐力[17-18]。随着对 IH 保护作用认识的深入，现已开展了一系列关于 IH 预防急性高原反应的研究[19-20]。尽管目前存在多种预防急性高原反应方案，但是关于 IH 适应的模式、参数尚未形成统一标准，且缺乏相关的理论支持。

表 3　两组受试者组织氧饱和度和颅内压比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3　Comparison of tissue oxygen saturation and intracranial pressure between the two groups

组别	例数	SpO_2（%）			ScO_2（%）			ICP（mmH_2O）		
		基线	急性高原低氧环境模拟前	急性高原低氧环境模拟6 h后	基线	急性高原低氧环境模拟前	急性高原低氧环境模拟6 h后	基线	急性高原低氧环境模拟前	急性高原低氧环境模拟6 h后
对照组	20	98.75 ± 1.07	98.55 ± 1.10	85.45 ± 6.58[ab]	67.25 ± 2.71	67.30 ± 3.20	64.10 ± 3.37[ab]	119.7 ± 27.4	112.0 ± 28.3	136.6 ± 41.6[b]
试验组	20	98.30 ± 1.17	98.50 ± 0.95	89.20 ± 4.43[ab]	66.80 ± 2.28	67.75 ± 2.95	64.05 ± 2.95[ab]	132.2 ± 35.1	111.6 ± 27.8	114.0 ± 31.3
t 值		1.267	0.154	2.114	0.567	0.462	0.050	1.259	0.043	1.939
P 值		0.213	0.878	0.041	0.574	0.646	0.960	0.216	0.966	0.060

注：SpO_2= 外周血氧饱和度，ScO_2= 脑组织氧饱和度，ICP= 颅内压；1 mmH_2O=0.098 kPa；[a] 表示与基线比较 P<0.05，[b] 表示与急性高原低氧环境模拟前比较 P<0.05。

本研究通过随机、对照、双盲的临床试验方法，采用短期、轻中度、低频率的 IH 训练模式，模拟高海拔低氧环境，并对组织氧饱和度和 ICP 进行监测，证实 IH 可提高机体耐缺氧能力，减少急性高原反应的发生并减轻其严重程度。本研究 40 例受试者全部完成了 IH 干预 / 假干预，以及 6 h 的模拟高海拔低氧环境暴露，无终止病例，未出现 HAPE、HACE。IH 干预过程中，未报道不能耐受的低氧相关症状，IH 训练前后，受试者的组织氧浓度无明显下降、ICP 无显著升高，说明 IH 训练的安全性。

AMS 是常见高原病，是由于对环境的习服适应机制尚未建立而发生的急性低氧损伤[3, 21]。AMS 症状可早至进入高原 1~2 h 内发生，有时也可延迟至 6~12 h，高原低氧暴露时间较长会增加发生重型高原病的风险[22]。因此本研究采用 6 h 模拟高海拔低氧环境暴露作为观察终点，以 LLS 评估受试者 AMS 发生率及症状的严重程度。结果发现，试验组 AMS 发生率及严重程度明显低于对照组。

SpO_2 是机体缺氧的敏感指标，其变化反映了机体对低氧的耐受性[2, 23]。在高原低氧环境下，由于吸入气体的氧分压降低，致使肺毛细血管与肺泡之间的氧分压差明显低于平原环境，导致在短时间内氧气不能完全弥散到毛细血管中，机体的血氧饱和度呈现逐步下降的趋势。SpO_2 降低到一定程度可引起各器官组织氧供不足，从而产生功能或器质性变化而出现缺氧症状。研究表明，经过一段时间的低氧预习服后，机体对缺氧产生了一定的适应性，血氧饱和度呈现逐渐升高的趋势[20]。本研究通过对受试者外周血氧饱和度的监测发现，在 6 h 模拟高海拔低氧环境暴露下，试验组 SpO_2 水平高于对照组，且与基线相比，试验组 SpO_2 的下降幅度低于对照组，说明 IH 可提高受试者对低氧的耐受力[24]。急性低氧环境下降低的血氧饱和度会减少机体组织的氧输送和氧利用，进而导致 ScO_2 下降，其可作为临床监测脑自动调节功能的指标[25]；但本研究未发现 6 h 的低氧暴露引起 ScO_2 明显下降，可能是因为一定时间内脑组织相对周围组织可以维持更好的摄氧率，从而未引起局部脑血管对缺氧的反应性。

急性低氧会引起颅内压升高，出现头痛、恶心、呕吐等症状，严重者出现脑水肿，可导致昏迷[26]。本研究发现，试验组在急性低氧暴露后 ICP 升高约 2.4 mmH_2O，对照组 ICP 升高约 24.6 mmH_2O。而与基线相比，IH 训练未引起 ICP 增高，反而使其下降约 20.6 mmH_2O，因此该 IH 训练方案是安全可行的，对受试者生理功能可能存在有益影响。

本研究存在以下局限性：第一，受试者较少，且为单中心试验；第二，模拟高原环境为常压低氧环境，未增加低压因素；第三，模拟高原低氧环境暴露时间相对较短；第四，未能对 IH 的保护机制进行深入探讨。本课题组将在以后的研究中进一步扩大样本量，模拟高原低压低氧环境，多维度评估高原低氧损伤，深入探讨间歇性低氧的保护作用。

综上所述，IH 训练方案为 10 min 低氧（氧浓度 13 %，模拟海拔 3 800 m）、5 min 21 % 氧浓度的常氧，总持续时间为 55 min，干预 2 次 /d，连续干预 5 d 可有效降低急性高原低氧环境模拟的 4 400m 海拔低氧环境下 AMS 发生率和严重程度。此外，IH 训练可减少由急性低氧暴露引起的组织氧饱和度降低并有效减少颅内压的增高。综上，IH 训练对急性高原低氧损伤具有保护作用。

作者贡献：黄丹提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；张琪涵、宋歌、王晴、李瑀进行数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示；吉训明负责文章的质量控制与审查，监督管理；王媛进行论文的修订，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SCHÄCKE G，SCUTARU C，GRONEBERG D A. Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort［J］. N Engl J Med，2007，357（14）：1445-1446. DOI：10.1056/nejmc072206.

[2] IMRAY C，WRIGHT A，SUBUDHI A，et al. Acute Mountain sickness：pathophysiology，prevention，and treatment［J］.

Prog Cardiovasc Dis，2010，52（6）：467–484. DOI：10.1016/j.pcad.2010.02.003.

[3] BÄRTSCH P，SALTIN B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness[J]. Scand J Med Sci Sports，2008，18(Suppl 1)：1–10. DOI：10.1111/j.1600–0838.2008.00827.x.

[4] MEIER D，COLLET T H，LOCATELLI I，et al. Does this patient have acute mountain sickness?：the rational clinical examination systematic review[J]. JAMA，2017，318（18）：1810–1819. DOI：10.1001/jama.2017.16192.

[5] SCHOENE R B. Illnesses at high altitude[J]. Chest，2008，134(2)：402–416. DOI：10.1378/chest.07–0561.

[6] GRISSOM C K，ROACH R C，SARNQUIST F H，et al. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness：clinical efficacy and effect on gas exchange[J]. Ann Intern Med，1992，116（6）：461–5.

[7] KELLER H R，MAGGIORINI M，BÄRTSCH P，et al. Simulated descent v dexamethasone in treatment of acute mountain sickness：a randomised trial[J]. BMJ Clin Res Ed，1995，310（6989）：1232–5.

[8] BASNYAT B，GERTSCH J H，HOLCK P C. Low-dose acetylsalicylic Acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness[J]. High Alt Med Biol，2008，9（4）：349；authorreply351–349；authorreply352. DOI：10.1089/ham.2008.1060.

[9] SCHOMMER K，WIESEGATR N，MENOLD E，et al. Training in normobaric hypoxia and its effects on acute mountain sickness after rapid ascent to 4559 m[J]. High Alt Med Biol，2010，11（1）：19–25. DOI：10.1089/ham.2009.1019.

[10] FULCO CS，BEIDLEMAN BA，MUZA SR. Effectiveness of preacclimatization strategies for high-altitude exposure[J]. Exerc Sport Sci Rev，2013，41（1）：55–63. DOI：10.1097/JES.0b013e31825eaa33.

[11] NAVARRETE-OPAZO A，MITCHELL G S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia：a matter of dose[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol，2014，307（10）：R1181–1197. DOI：10.1152/ajpregu.00208.2014.

[12] BROCHERIE F，MILLET GP. Hypoxic exercise as an effective nonpharmacological therapeutic intervention[J]. Exp Mol Med，2020，52（3）：529–530. DOI：10.1038/s12276-020-0400-6.

[13] ROACH R C，HACKETT P H，OELZ O，et al. The 2018 lake louise acute mountain sickness score[J]. High Alt Med Biol，2018，19（1）：4–6. DOI：10.1089/ham.2017.0164.

[14] BURTSCHER M，WILLE M，MENZ V，et al. Symptom progression in acute mountain sickness during a 12-hour exposure to normobaric hypoxia equivalent to 4500 m[J]. High Alt Med Biol，2014，15（4）：446–51. DOI：10.1089/ham.2014.1039.

[15] HUNYOR I，COOK K M. Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea：molecular pathways and their contribution to cancer[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol，2018，315（4）：R669–687. DOI：10.1152/ajpregu.00036.2018.

[16] LIU J，GU Y K，GUO M Y，et al. Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases[J]. CNS Neurosci Ther，2021，27（8）：869–882. DOI：10.1111/cns.13642.

[17] RYBNIKOVA ELENA A，NALIVAEVA NATALIA N，ZENKO MIKHAIL Y，et al. Intermittent hypoxic training as an effective tool for increasing the adaptive potential，endurance and working capacity of the brain[J]. Front Neurosci，2022，16：941740. DOI：10.3389/fnins.2022.941740.

[18] HAMLIN M J，LIZAMORE C A，HOPKINS W G. The effect of natural or simulated altitude training on high-intensity intermittent running performance in team-sport athletes：a meta-analysis[J]. Sports Med，2018，48（2）：431–446. DOI：10.1007/s40279-017-0809-9.

[19] WILLE M，GATTERER H，MAIRER K，et al. Short-term intermittent hypoxia reduces the severity of acute mountain sickness[J]. Scand J Med Sci Sports，2012，22（5）：e79–85. DOI：10.1111/j.1600-0838.2012.01499.x.

[20] ANAMIKA G，POOJA，MANISH S，et al. Intermittent normobaric hypoxia facilitates high altitude acclimatization by curtailing hypoxia-induced inflammation and dyslipidemia[J]. Pflugers Arch Eur J Physiol，2019，471（7）：949–959.

[21] WILSON MH，NEWMANS，IMRAY CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes[J]. Lancet Neurol，2009，8（2）：175–191. DOI：10.1016/S1474-4422（09）70014-6.

[22] YARNELL PR，HEIT J，HACKETT PH. High-altitude cerebral edema（HACE）- the Denver：Front Range experience[J]. Semin Neurol，2000，20(2)：209–17. DOI：10.1055/s-2000-9830.

[23] West JB，American College of Physicians，American Physiological Society. The physiologic basis of high-altitude diseases[J]. Ann Intern Med，2004，141（10）：789–800. DOI：10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00010.

[24] KATJA H，NICOLE P，JORGE C，et al. Long-term exposure to intermittent hypoxia results in increased hemoglobin mass，reduced plasma volume，and elevated erythropoietin plasma levels in man[J]. Eur J Appl Physiol，2003，88（6）：535–543.

[25] STEPPAN J，HOGUE CW. Cerebral and tissue oximetry[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol，2014，28（4）：429–439. DOI：10.1016/j.bpa.2014.09.002.

[26] LAWLEY JS，LEVINE BD，WILLIAMS MA，et al. Cerebral spinal fluid dynamics：effect of hypoxia and implications for high-altitude illness[J]. J Appl Physiol，2016，120（2）：251–262. DOI：10.1152/japplphysiol.00370.2015.

（收稿日期：2023-03-06；修回日期：2023-05-15）

（本文编辑：邹琳）